Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Original article Open Access

Implicațiile parametrilor clinico-biologici și terapeutici în prognosticul carcinomului hepatocelular

Ramona Cadar [1,5], Alexandru Năstase [1,5], Ana-Maria Trofin [1,5], Mihai Zabara [1,5], Delia Ciobanu[4,5], Danciu Mihai[4,5], Ciprian Vasiluță[1], Mihaela Blaj [2,5] ,Nuțu Vlad [1,5], Roxana Chiriac[1], Eduard Anton[1], Veaceslav Costin[1], Eugen Târcoveanu[1,5], Alin Vasilescu[1,5], Corina Ursulescu-Lupașcu [3,5], Cristian Lupașcu[1,5]

1. Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sfântul Spiridon" Iași, Clinica II Chirurgie Generală
2. Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sfântul Spiridon" Iași, Clinica de Terapie Intensivă
3. Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sfântul Spiridon" Iași, Clinica de Radiologie
4. Spitalul Clinic Județean de Urgențe "Sfântul Spiridon" Iași, Clinica de Anatomie Patologică
5. Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iasi, Facultatea de Medicină

Abstract. Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) represents the most common primary liver malignancy and is closely associated with chronic liver conditions such as cirrhosis, often caused by hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV) infections and excessive alcohol consumption. Despite advancements in therapeutic options, HCC prognosis remains poor, especially when diagnosed in advanced stages. **Objective**: This study aims to analyze prognostic factors of HCC based on the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification and evaluate the outcomes of surgical and non-surgical treatments. **Methods**: A retrospective analysis of 69 patients treated at "Sfântul Spiridon" Emergency Clinical Hospital in Iași, Romania, between November 2017 and November 2022. Patients were assessed for demographic, clinical, biological, and imaging parameters. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0. **Results**: The cohort included 78.3% male patients with a mean age of 60.94 years. Cirrhosis was present in 69.6% of cases, predominantly HCV-related (72.9%). Tumors were primarily nodular (98.6%), with 47.8% exceeding 5 cm in size. Surgical interventions resulted in a one-year survival rate of 92.8%, with in-hospital mortality of 4.3%. Prognostic factors significantly associated with poorer outcomes included AFP levels >400 ng/mL, HCV infection, and the presence of cirrhosis. **Conclusion**: Early detection and personalized treatment strategies guided by the BCLC classification can significantly improve patient outcomes in HCC. The study highlights the critical role of surgical interventions, tumor biomarkers, and preventive measures such as antiviral therapies and lifestyle modifications in reducing HCC burden.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, prognostic factors, Barcelona Clinic Liver Cancer, Surgical outcomes, hepatectomy

Introducere.

Carcinomul hepatocelular (HCC) este cea mai frecventă formă de neoplazie hepatică, reprezentând aproximativ 90% dintre tumorile hepatice maligne primare. La nivel global, HCC ocupă locul al VI-lea ca incidență și al III-lea ca mortalitate oncologică (1,2). Dezvoltarea HCC este strâns legată de prezența cirozei hepatice, indiferent de etiologia acesteia, în special din cauza infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B (VHB) și C (VHC) și a consumului de alcool.

Corresponding author: Ana Maria Trofin
trofin_ana_maria@yahoo.com
Received: September 20, 2024; **Accepted:** October15, 2024; **Published: December** 31, 2024
Citation: Cadar Ramona, Năstase Alex., Trofin Ana-Maria, Zabara M., Ciobanu Delia, Danciu M., Vasiluță Cip. Blaj Mihaela, Vlad N., Chiriac Roxana, Anton Ed., Costin V., Târcoveanu E., Vasilescu A., Ursulescu-Lupașcu Corina, Lupașcu Cr.: Implicațiile parametrilor clinico-biologici și terapeutici în prognosticul carcinomului hepatocelular. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20(4): 293 - 300, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2024.04.04
Copyright: © 2024 Cadar Ramona. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) este utilizată pe scară largă pentru stadializarea HCC, având un rol esențial în ghidarea strategiilor terapeutice. HCC are o incidență geografică variabilă, cu rate ridicate în Asia de Est și Africa Sub-Sahariană. În Europa și în SUA, prevalența este mai redusă, dar a crescut în ultimele decenii din cauza factorilor metabolici, precum obezitatea și steatoza hepatică non-alcoolică (NAFLD)(3). Un alt aspect critic în managementul HCC este reprezentat de dificultatea diagnosticării precoce, majoritatea cazurilor fiind identificate în stadii avansate, ceea ce limitează opțiunile terapeutice curative (4).

Începând cu anii 1970 și până în prezent, α-fetoproteina (AFP) serică a reprezentat principalul biomarker utilizat în practica clinică pentru diagnosticarea carcinomului hepatocelular (CHC). Determinarea valorii serice a AFP a devenit cel mai frecvent test serologic utilizat atât în screeningul, cât și în diagnosticul CHC la pacienții cu ciroză hepatica (5,6).

Îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu carcinom hepatocelular (CHC) depinde de monitorizarea activă a cirozei hepatice și de identificarea precoce a leziunilor aflate în stadiile incipiente ale carcinogenezei hepatice. O evaluare adecvată permite detectarea timpurie a nodulilor mici de CHC (< 2 cm), precum și a precursorilor acestora, cum sunt nodulii displazici de grad înalt (7). Cu toate acestea, în ciuda progreselor semnificative în opțiunile terapeutice pentru CHC din ultimele decenii, prognosticul rămâne rezervat, cu o rată de supraviețuire la 5 ani mai mică de 5% (8).

Infecția cronică cu virusul hepatitic B (VHB), infecția cronică cu virusul hepatitic C (VHC), boala ficatului gras non-alcoolic, steatohepatita non-alcoolică (NASH), boala hepatică alcoolică și hemocromatoza ereditară reprezintă factori de risc semnificativi evidențiați în numeroase studii care au investigat etiopatogenia carcinomului hepatocelular (CHC) (9).

La nivel global, incidența CHC variază considerabil, această heterogenitate fiind influențată de distribuția geografică a factorilor de risc menționați. Deși infecțiile cronice cu VHB și VHC pot fi controlate prin terapii antivirale eficiente, CHC rămâne strâns asociat cu aceste infecții virale, reprezentând o proporție semnificativă a cazurilor. Mai mult, scăderea incidenței CHC este împiedicată de creșterea alarmantă a prevalenței bolii de ficat gras non-alcoolic și NASH, în special în țările dezvoltate, pe fondul pandemiei ,de obezitate și boli metabolice (10).

Obiectivul acestui studiu este de a analiza factorii prognostici ai HCC conform clasificării BCLC și de a evalua rezultatele tratamentelor chirurgicale și non-chirurgicale aplicate.

Material și Metodă

Studiul retrospectiv a inclus 69 de pacienți cu HCC tratați în cadrul Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Spiridon" Iași, între noiembrie 2017 și noiembrie 2022.

Criteriile de includere au fost:

- Vârsta > 18 ani.
- Diagnostic de HCC stabilit prin investigații imagistice, biologice sau anatomopatologice.
- Consimțământ informat semnat.

Criteriile de excludere au inclus:

- refuzul pacienților de a urma conduita terapeutică recomandată,
- pierderea din evidență
- decesul în perioada de studiu.

Pacienții au fost evaluați din punct de vedere demografic, clinic, imagistic și biologic. Analiza statistică a fost realizată utilizând SPSS 17.0, iar rezultatele au fost exprimate ca medii, deviații standard și procente. Compararea loturilor de pacienți s-a efectuat folosind teste adecvate (Kolmogorov-Smirnov, t Student, Mann-Whitney).

Rezultate

Din cei 69 de pacienți incluși, 78,3% erau de sex masculin, cu o vârstă medie de 60,94 ± 7,91 ani. Majoritatea pacienților proveneau din mediul urban (56,5%) și prezentau ciroză hepatică (69,6%), cu etiologia predominantă fiind infecția cu VHC (72,9%) (Tabel I).

Tabel I. Caracteristicile demografice ale populației de studiu care au beneficiat de rezecție hepatica si transplant hepatic	
Parametru	**Pacienți, n= 69**
Sex, masculin, n (%)	54 (78,3)
Vârsta ani, mean± SD	60,94 ± 7,91
Mediu, urban, n (%)	39 (56,5)
Clasa ASA, n (%)	
1	18 (26,1)
2	19 (27,5)
3	31 (44,9)
4	1 (1,4)
CIROZA, N(%)	48 (69,6)
ETIOLOGIA BOLII	
HEPATICE, n(%)	3 (6,3)
VHB	35 (72,9)
VHC	1 (2,1)
VHB+D	7 (14,6)
TOXICA	2 (4,2)
VHB+TOXICA	
Clasa Child Pugh	
A	81%
B	17%
C	2%
TERAPIE ANTIVIRALA, nu, n (%)	61 (88,4)
TIP ANTIVIRAL, n (%)	
ENTECAVIR	3 (4,3%)
IFN	1 (1,4%)
IFN-free	3 (4,3%)

Dintre totalitatea pacienților incluși în studiu, 47,8% au prezentat o dimensiune tumorală care depășea 5 cm, în timp ce 91,3% dintre aceștia au avut un număr de tumori cuprins între 0 și 3. În ceea ce privește tipologia tumorală, aceasta a fost predominant nodulară, fiind identificată în 98,6% dintre pacienți. De asemenea, nu s-au observat metastaze, iar tromboza portală nu a fost întâlnită în cazul acestora (Tabel II).

Tabel II. Caracteristicile tumorale ale pacienților cu HCC	
Caracteristici tumorale	
DIMENSIUNE TUMORA	
0-3 cm	17(24,6)
3-5 cm	19(27,5)
>5 cm	33 (47,8)
NUMAR TUMORI HEPATICE, n (%)	
0-3	63(91,3)
3-5	6 (8,7)
TIP TUMORĂ, n (%)	
Nodular	68(98,6%)
Infiltrativ	1 (1,4%)
Metastaze, n(%)	0
Tromboză VP, n(%)	0

Conform clasificării BCLC, 59% dintre pacienți s-au încadrat în stadiul A. Majoritatea pacienților (91,3%) au beneficiat de hepatectomii atipice, dintre care 60,31% prin metoda Habib Fig. 1) și 39,69% prin Kelly-clazie. Transfuzii intraoperatorii au fost necesare la 33% dintre pacienți. Mortalitatea intraspitalicească a fost de 4,3%, în timp ce supraviețuirea la un an postoperator a fost de 92,8%.

Evoluția postoperatorie a pacienților din lotul de studiu a fost caracterizată de o mortalitate intraspitalicească de 4,3%, ceea ce sugerează un profil relativ favorabil al intervenției chirurgicale în ceea ce privește riscurile imediate.

Din totalul pacienților, 95,7% au supraviețuit perioadei de spitalizare, ceea ce indică o rată mare de recuperare în urma intervenției chirurgicale. În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, acestea au fost raportate la 26,1% dintre pacienți, ceea ce subliniază prevalența unor posibile evenimente adverse după tratamentul chirurgical. De

asemenea, un procent semnificativ de pacienți, respectiv 88,4%, au necesitat îngrijiri suplimentare în secțiile de terapie intensivă, ceea ce reflectă complexitatea și gravitatea stării acestora după operație. În ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung, la un an post operator, s-a înregistrat o rată a supraviețuirii de 92,8%, ceea ce sugerează o evoluție favorabilă în majoritatea cazurilor, în ciuda riscurilor implicate de afecțiunea tratată.

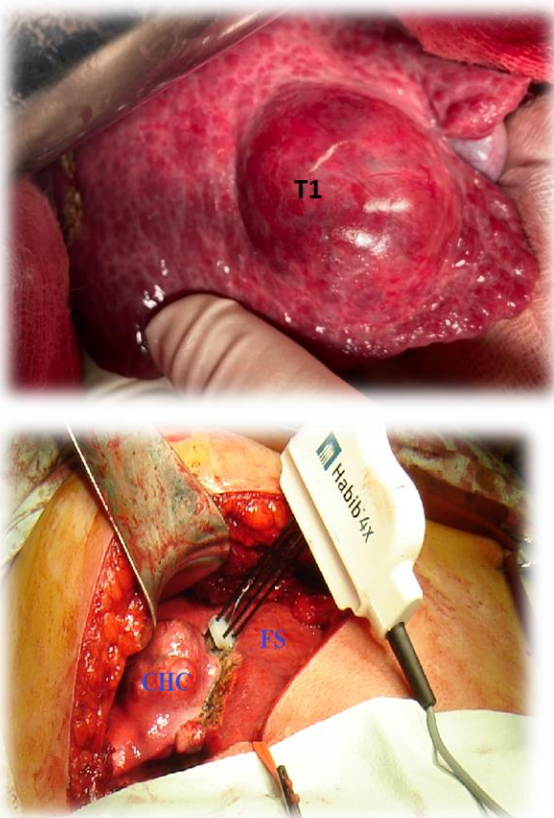


Fig 1. Aspectul intraoperator al tumorii hepatic grefate pe un ficat cu ciroza hepatica scor Child Pugh A si rezectia atipica cu Habib

Pentru a analiza factorii care influențează supraviețuirea globală și supraviețuirea fără recidivă după intervenția chirurgicală, a fost realizată o analiză univariată. Rezultatele acestei analize au evidențiat mai mulți factori de risc semnificativi care au un impact considerabil asupra prognosticului pacienților cu carcinom hepatocelular (HCC).

Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) a fost identificată ca un factor de risc semnificativ, având o valoare p de 0,034, ceea ce indică o asociere între prezența infecției și un prognostic mai slab. De asemenea, o concentrație a alfa-fetoproteinei (AFP) mai mare de 400 ng/ml (p=0,025) a fost corelată cu un risc crescut de evoluție nefavorabilă, sugerând că acest marker tumoral joacă un rol important în evaluarea prognostică a pacienților cu HCC.

Un alt factor semnificativ a fost prezența cirozei hepatice (p=0,050), care reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea și evoluția HCC și care poate influența negativ rata de supraviețuire postoperatorie. În plus, valorile enzimei hepatice AST, mai mici sau mai mari de 50 (p=0,025), au fost identificate ca fiind asociate cu o rată mai scăzută de supraviețuire, ceea ce sugerează că funcția hepatică joacă un rol crucial în determinarea rezultatului postoperatoriu al pacienților cu HCC (Tabel III).

Tabel III. Factori de risc pentru apariția HCC

PARAMETRU	**Rata de supraviețuire**		**Rata de supraviețuire fără recidiva**	
	La 3 ani (%)	p	LA 3 ani (%)	p
Vârstă <53/≥53	43.1/33/9	0.574	35.3/23.1	0.778
Infecție VHB/VHD +/-	36.6/43.8	0.428	36.6/14.1	0.028
Infecție VHC +/-	21/41	0.034	0/32.1	0.443
AFP ≤20/<20-400</≥400	37.4/38.1/37.5	0.025	30.3/22.2/32.7	0.176
Ciroza hepatică +/-	32.0/62.2	0.050	22.3/53.8	0.023

AST (U/L) ≤50/>50	48.7/27.0	0.025	46.1/12.4	0.012

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru confirmă relevanța clasificării BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) în procesul de stratificare a pacienților și în ghidarea managementului terapeutic al acestora. Clasificarea BCLC reprezintă un instrument esențial în evaluarea stadiului bolii hepatocelulare, permițând o selecție corectă a tratamentului în funcție de caracteristicile fiecărui pacient (11,12).

În acest context, factorii prognostici clinico-biologici au jucat un rol crucial în prezicerea evoluției bolii și în determinarea ratelor de supraviețuire postoperatorie. Mai precis, nivelurile crescut ale alfa-fetoproteinei (AFP) mai mari de 400 ng/ml, prezența cirozei hepatice și infecția cu virusul hepatitei C (VHC) au fost factori asociați cu o rată semnificativ mai redusă de supraviețuire. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele altor studii care subliniază impactul negativ al acestor factori asupra evoluției pacienților cu carcinom hepatocelular (CHC) (13,14).

De asemenea, absența metastazelor și a trombozei portale în cohorta de pacienți inclusă în studiul nostru sugerează o agresivitate tumorală mai scăzută în comparație cu alte serii de cazuri publicate în literatură. Aceste aspecte sugerează un prognostic favorabil, care poate fi atribuit unei tumori mai puțin invazive, ceea ce poate contribui la o rată mai mare de succes în urma tratamentelor chirurgicale și a altor intervenții terapeutice.

În ceea ce privește abordările chirurgicale aplicate, acestea au fost realizate într-un context de management pre operator optim, ceea ce a dus la rezultate pozitive în termeni de supraviețuire globală și supraviețuire fără recidivă. Intervențiile chirurgicale, inclusiv rezecțiile hepatice, au fost asociate cu o recuperare postoperatorie bună, iar succesul lor poate fi atribuit atât tehnicilor chirurgicale moderne, cât și evaluării adecvate a pacienților înainte de intervenție (15).

În comparație cu literatura internațională, rata de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții care au beneficiat de hepatectomie variază într-un interval larg, de la 51,5% la 97%. Studiul nostru a evidențiat rezultate similare, ceea ce subliniază eficiența intervențiilor chirurgicale, în special a rezecțiilor atipice, și valoarea tehnologiilor și abordărilor chirurgicale inovative utilizate în tratamentul HCC.

Un alt aspect esențial al managementului HCC este reprezentat de prevenție, un factor care ar trebui să ocupe un loc central în strategia globală de tratament. Prevenirea se bazează, în primul rând, pe controlul factorilor de risc modificabili, precum hepatitele virale și sindromul metabolic, care pot contribui semnificativ la dezvoltarea și progresia HCC (16,17).

Implementarea unor măsuri eficiente de prevenire a infecției cu virusurile hepatitice B și C, prin vaccinare, screening și tratamente antivirale, poate reduce semnificativ incidența și severitatea bolii (18,19). De asemenea, controlul sindromului metabolic, care include obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 și dislipidemia, poate contribui la scăderea riscului de apariție a cirozei și, implicit, la reducerea incidenței HCC (20,21).

Mai mult, screening-ul periodic la pacienții cu ciroză hepatică este considerat esențial pentru identificarea precoce a leziunilor hepatice, în special în stadiile incipiente ale bolii, atunci când opțiunile de tratament curativ, cum ar fi rezecțiile chirurgicale sau transplantul hepatic, pot avea cel mai mare impact asupra supraviețuirii și calității vieții pacientului (22, 23). Detectarea timpurie a HCC permite aplicarea unui tratament prompt, care poate preveni progresia bolii și poate îmbunătăți semnificativ prognosticul pe termen lung al pacienților (24,25, 26,27,28).

Concluzii

Studiul nostru subliniază faptul că intervențiile chirurgicale realizate la pacienții diagnosticați cu carcinom hepatocelular (HCC) în stadii incipiente, conform clasificării BCLC, conduc la rezultate terapeutice favorabile. Factorii prognostici, precum nivelurile alfa-fetoproteinei (AFP), prezența cirozei hepatice și istoricul de infecție cu virusul hepatic C (VHC),

joacă un rol crucial în procesul de stratificare a pacienților, facilitând astfel personalizarea regimului terapeutic. În acest context, extinderea indicațiilor pentru transplantul hepatic devine o abordare relevantă, dar care necesită o evaluare riguroasă a riscului de recidivă tumorală post-transplant, pentru a asigura eficiența și durabilitatea tratamentului pe termen lung.

Notă. Toți autorii au contribuții egale.

Conflicte de interese. A fost obținut avizul comisiei de Etică**.** Autorii nu declară conflicte de interese privind publicarea acestei lucrări.

Bibliografie

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127:2893-2917.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53:1020-2.
3. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012; 142:1264–1273.
4. El Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007; 132:2557-2576
5. Ascha MS, Hanouneh I A, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51:1972-1978.
6. Kew, M. Alpha-fetoprotein in primary liver cancer and other diseases. Gut, 1974,15(10), 814-21
7. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high-grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. J Hepatol. 2003;39(2):208-214.
8. Kow AWC. Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. Transl Gastroenterol Hepatol 2019;4:33.
9. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. JAMA Oncol 2017;3:1683–1691.
10. Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, et al. Hepatitis, viruses, alcohol and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:683-689.
11. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19:239-338.
12. Hsu CY,Lee YH,Hsia CY, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinaants, prognostic impact and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer System. Hepatology 2013; 57:112-119
13. Tang AMY, Sc M, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for Hepatocellular Carcinoma and Comparison with the TNM Staging System, the Okuda Staging System, and the Cancer of the Liver Italian Program Staging System A Study Based on 926 Patients. 2002:1760-1769.
14. Reig, M.; Forner, A.; Rimola, J.; Ferrer-Fàbrega, J.; Burrel, M.; Garcia-Criado, Á.; Kelley, R.K.; Galle, P.R.; Mazzaferro, V.; Salem, R.; et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol.* **2022**, *76*, 681–693.
15. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve

the Barcelona Clinic Liver Cancer System. Hepatology 2013; 57:112-119

16. Reddy, S.K.; Steel, J.L.; Chen, H.-W.; DeMateo, D.J.; Cardinal, J.S.; Behari, J.; Humar, A.; Marsh, J.W.; Geller, D.A.; Tsung, A. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* **2012**, *55*, 1809–1819.
17. European Liver Transplant Registry. Patient Survival vs. Primary Disease. Available online: **https://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html** (accessed on 20 April 2023).
18. Heimbach, J.K.; Kulik, L.M.; Finn, R.S.; Sirlin, C.B.; Abecassis, M.M.; Roberts, L.R.; Zhu, A.X.; Murad, M.H.; Marrero, J.A. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2018**, *67*, 358–380.
19. Omata, M.; Cheng, A.L.; Kokudo, N.; Kudo, M.; Lee, J.M.; Jia, J.; Tateishi, R.; Han, K.H.; Chawla, Y.K.; Shiina, S.; et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol. Int.* **2017**, *11*, 317–370.
20. Haldar, D.; Kern, B.; Hodson, J.; Armstrong, M.J.; Adam, R.; Berlakovich, G.; Fritz, J.; Feurstein, B.; Popp, W.; Karam, V.; et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J. Hepatol.* **2019**, *71*, 313–322.
21. Lencioni, R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2010**, *52*, 762–773.
22. Llovet, J.M.; Ricci, S.; Mazzaferro, V.; Hilgard, P.; Gane, E.; Blanc, J.F.; De Oliveira, A.C.; Santoro, A.; Raoul, J.L.; Forner, A.; et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 378–390.
23. Bruix, J.; Cheng, A.-L.; Meinhardt, G.; Nakajima, K.; Sanctis, Y.; de Llovet, J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two-phase III studies. *J. Hepatol.* **2017**, *67*, 999–1008.
24. Reddy, S.K.; Steel, J.L.; Chen, H.-W.; DeMateo, D.J.; Cardinal, J.S.; Behari, J.; Humar, A.; Marsh, J.W.; Geller, D.A.; Tsung, A. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in non-alcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology* **2012**, *55*, 1809–1819.
25. Lencioni, R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2010**, *52*, 762–773.
26. Târcoveanu E, Zugun F, Mehier H, Lupaşcu C, Epure O, Vasilescu A, Moldovanu R. Palliative therapy for malignant hepatic tumors with hyperthermia. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2005 Jul-Sep;109(3):516-27.
27. Târcoveanu E, Georgescu S, Lupaşcu C, Bradea C, Crumpei F, Moldovanu R, Vasilescu A. Chirurgia laparoscopica a ficatului consideraţii asupra 92 cazuri [Laparoscopic surgery of the liver, in 92 cases]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2006 Apr-Jun;110(2):334-46.

28. Târcoveanu E, Lupaşcu C, Georgescu S, Zugun F, Crumpei F, Epure O, Nicorici C, Canschi G, Ferariu D. Rezecţia hepatică in carcinomul hepatocelular dezvoltat pe ciroză [Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2005 Oct-Dec;109(4):770-80.